

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/072085 A2(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 495/04, A61K 31/435

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001370

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Februar 2004 (13.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 05 984.9 13. Februar 2003 (13.02.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): HELM AG [DE/DE]; Nordkanalstrasse 28, 20097  
Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOSER, Karlheinz  
[DE/DE]; Zeisigweg 8a, 21244 Buchholz i.d.Nordheide  
(DE). GLÄNZER, Klaus [DE/DE]; Stübekamp 55, 22337  
Hamburg (DE).(74) Anwälte: TEIPEL, Stephan usw.; Lederer & Keller,  
Prinzregentenstrasse 16, 80538 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: SALT OF A SULFONIC ACID CONTAINING CLOPIDOGREL AND USE THEREOF FOR THE PRODUCTION OF  
PHARMACEUTICAL FORMULATIONS(54) Bezeichnung: SALZ EINER SULFONSÄURE MIT CLOPIDOGREL UND DESSEN VERWENDUNG ZUR HERSTEL-  
LUNG PHARMAZEUTISCHER FORMULIERUNGEN(57) Abstract: The invention relates to the salt of a sulfonic acid containing clopidogrel and pharmaceutical formulations comprising  
said salt.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel sowie pharmazeutische  
Formulierungen, die dieses Salz umfassen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/072085 A2

---

**Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel und dessen Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen**

---

Die vorliegende Erfindung betrifft das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel, ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen. Die vorliegende Erfindung umfasst ferner Wirkstoffpartikel mit Clopidogrel oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon.

Clopidogrel (5-Methyl- $\alpha$ -(4,5,6,7-tetrahydro[2,3-c]thienopyridyl)(2-chlorphenyl)acetat) ist als Wirkstoff aus EP-A-0 099 802 bekannt. Clopidogrel wirkt als Plättchenaggregationshemmer und kann daher beispielsweise zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, wie z.B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt, eingesetzt werden.

Die EP-A-0 281 459 schlägt vor, in pharmazeutischen Formulierungen anorganische Salze des (S)-(+)-Clopidogrels einzusetzen, insbesondere (S)-(+)-Clopidogrel-Hydrogensulfat. Dieses Dokument offenbart auch organische Salze des Clopidogrels, diese werden jedoch als amorph und/oder hygroskopisch sowie schwer zu reinigen beschrieben.

Das in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzte (S)-(+)-Clopidogrel-Hydrogensulfat weist den Nachteil auf, dass zu seiner Herstellung konzentrierte Schwefelsäure benötigt wird und dass entsprechende Produkte wegen des aziden Protons stark sauer reagieren. Diese sauren Eigenschaften beeinflussen die Kompatibilität mit vielen pharmazeutischen Hilfsstoffen und damit die Stabilität entsprechender Arzneiformen negativ. Es besteht daher ein Bedürfnis nach stabilen, leicht zu reinigenden und leicht mit verschiedenen pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie Arzneimittelträgern und -zusatzstoffen, verarbeitbaren Formen von Clopidogrel.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, Clopidogrel in einer Form zur Verfügung zu stellen, die leicht zu reinigen, stabil und auch in industriellem Maßstab leicht zu verarbeiten ist. Außerdem sollen Wechselwirkungen mit üblichen Arzneimittelträgern, -zusatzstoffen und -verarbeitungshilfsstoffen möglichst vermieden werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass sich entgegen der Offenbarung der EP-A-0 281 459 das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel unter bestimmten Bedingungen zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen eignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel, das zumindest teilweise in kristalliner Form vorliegt. Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel, herstellbar durch Fällen des Salzes aus einer Clopidogrel-Lösung, wobei das Lösungsmittel einen Kohlenwasserstoff und/oder einen Ether umfasst.

Als Clopidogrel kann erfindungsgemäß ein racemisches Gemisch der beiden Clopidogrel-Isomere eingesetzt werden. Alternativ können die reinen Isomere verwendet werden, wobei das (S)-(+)-Clopidogrel-Isomer bevorzugt ist.

Erfindungsgemäß wurde überraschend gefunden, dass es entgegen der Lehre der EP-A-0 281 459 möglich ist, das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel in pharmazeutischen Formulierungen und insbesondere in oral zu verabreichenden pharmazeutischen Formulierungen einzuarbeiten. Die Erfindung umfasst somit auch die Verwendung des Salzes einer Sulfonsäure mit Clopidogrel zur Herstellung einer

pharmazeutischen Formulierung sowie pharmazeutische Formulierungen, die ein solches Salz enthalten.

Das erfindungsgemäße Salz ist zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig kristallin. In dieser Form lässt sich das Salz leichter reinigen als in den in der EP-A-0 281 459 offenbarten amorphen Formen. Außerdem lässt sich kristallines Salz leichter zu pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeiten.

Erfindungsgemäß wurde ferner gefunden, dass sich die gewünschten und insbesondere kristallinen Salze einer Sulfonsäure mit Clopidogrel einfach und in einer für die Weiterverarbeitung zu einer pharmazeutischen Formulierung günstigen Form durch Fällen des Salzes aus einer Lösung von Clopidogrel herstellen lassen, wenn das Lösungsmittel einen Kohlenwasserstoff und/oder einen Ether umfasst. Vorzugsweise umfasst das Lösungsmittel Toluol, Dioxan, Methyl-tert-butylether (MTB-Ether) und/oder Diethylether. Besonders bevorzugt können Mischungen aus Toluol und Aceton, Dioxan und Ethylacetat oder MTB-Ether, Ethylacetat und Isopropanol eingesetzt werden.

Beispielsweise kann die Clopidogrel-Base in Toluol gelöst und das gewünschte Salz durch Zugabe einer Sulfonsäurelösung, z. B. einer Benzolsulfonsäurelösung in Aceton ausgefällt werden. In einer anderen Ausführungsform können sowohl die Clopidogrel-Base als auch die Sulfonsäure, z. B. Benzolsulfonsäure in Dioxan gelöst, vermischt und das gewünschte Salz durch Zugabe von Ethylacetat ausgefällt werden. In noch einer anderen Ausführungsform können sowohl die Clopidogrel-Base als auch die Sulfonsäure, z. B. Toluolsulfonsäure, in Ethylacetat gelöst, vermischt und das gewünschte Salz durch Zugabe von MTB-Ether und Isopropanol ausgefällt werden.

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren lässt sich das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel in guter Ausbeute und Reinheit erhalten, so dass sich dieses Salz, insbesondere wenn es in kristalliner Form vorliegt, besonders zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen eignet.

Als Sulfonsäuren können für die erfindungsgemäßen Salze beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, und Naphthalinsulfonsäure, z. B.  $\alpha$ -Naphthalinsulfonsäure, eingesetzt werden. Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure werden bevorzugt.

Es wurde außerdem gefunden, dass das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel dann besonders vorteilhafte Eigenschaften beispielsweise in Bezug auf seine Kristallinität aufweist, wenn es Lösungsmittelmoleküle enthält. Die in das Salz als Solvat eingelagerten Lösungsmittelmoleküle stammen aus der Lösung, aus der das Salz ausgefällt worden ist. Vorzugsweise enthält das Salz Toluol oder Dioxan.

Das aus Toluol ausgefällte Salz der Benzolsulfonsäure mit Clopidogrel enthält Toluolmoleküle. Die 10 intensitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes weisen die folgenden  $2\Theta$ -Werte auf:

relative Intensität	$2\Theta$
99,11	10,80
100,00	12,08
96,77	16,09
62,57	16,66
84,58	20,22
93,53	21,50
66,00	22,56
78,33	22,91
81,82	23,45
56,15	24,92

Das Röntgenpulverspektrum, das mit einem STOE STADI P Transmissionsdiffraktometer unter Verwendung von Kupfer-K $\alpha$ -Strahlung aufgenommen wurde, ist in anliegender Figur 1 dargestellt.

Das aus Dioxan ausgefällte Benzolsulfonsäure-Salz enthält Dioxanmoleküle. Die 10 intensitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes weisen die folgenden  $2\Theta$ -Werte auf:

relative Intensität	$2\Theta$
51,66	10,78
54,15	10,87
90,13	12,13
50,83	14,34

5

50,27	16,43
76,03	21,57
81,19	22,87
100,00	23,06
54,18	23,72
54,05	25,17

Das wie vorstehend beschrieben gemessene Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in anliegender Figur 2 wiedergegeben.

Das teilkristalline Salz der Toluolsulfonsäure mit Clopidogrel zeigt das wie vorstehend beschrieben gemessene Röntgenpulverspektrum gemäß anliegender Figur 3. Die 10 intensitätsstärksten Peaks dieses Spektrums weisen folgende  $2\Theta$  -Werte auf:

relative Intensität	$2\Theta$
80,54	13,13
83,15	13,28
67,75	17,28
70,05	17,64
73,78	18,96
84,65	19,21
100,00	19,48
75,95	19,87
71,09	20,12
86,48	25,06

Darüber hinaus wurde gefunden, dass das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel im Vergleich mit anderen Clopidogrel-Salzen in besonders hoher Reinheit gewonnen wird. Beim Auskristallisieren aus Dioxan wird beispielsweise ein Besylat-Salz mit nur 0,085% Verunreinigungen (nach HPLC) erhalten. Daher eignet sich das erfindungsgemäße Salz für die Herstellung von reinem Clopidogrel. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Reinigung von Clopidogrel, wobei verunreinigtes Clopidogrel oder ein Salz davon, gegebenenfalls nach Freisetzung der Clopidogrel-Base, in das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel überführt wird und, falls gewünscht, anschließend aus dem isolierten Salz der Sulfonsäure die Clopidogrel-

Base freigesetzt und/oder in ein anderes Salz überführt wird. Vorzugsweise wird das Besylat-Salz verwendet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht darin, Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in einer einfach weiterverarbeitbaren Form zur Verfügung zu stellen. Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, dass das Salz auf ein festes Adsorbtionsmittel aufgebracht wird. Hierdurch werden Wirkstoffpartikel erhalten, die sich leicht schütten und dosieren lassen.

Als Adsorbtionsmittel eignet sich jeder physiologisch und pharmazeutisch akzeptable, vorzugsweise partikuläre Feststoff, der in der Lage ist, Clopidogrel oder ein Salz davon zu adsorbieren. Vorzugsweise ist der Feststoff ein rieselfähiges Pulver, das leicht zu oralen pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet werden kann.

Physiologisch und pharmazeutisch akzeptable Adsorbtionsmittel sind beispielsweise:

1. Natürliche oder aufbereitete Adsorbtionsmittel aus der Gruppe der Tonerden (Tonmaterialien) und sonstiger Erden und Mineralien, z.B. Attapulgit, Aluminium-Magnesium-Silikate (Carrisorb<sup>®</sup>, Gelsorb<sup>®</sup>), Magnesium-Aluminium-Silikate (Pharmasorb<sup>®</sup>, Veegum<sup>®</sup>), Magnesiumsilikate (Talkum), Calciumsilikate, Bentonite, Kaolin, Magnesium-Trisilikate, Montmorillonite, Porzellanerden (Bolus), Sepiolite (Meerschaum)
2. Kieselgele, Kieselgur, Kieselsäuren
3. Kolloidale (hochdisperse) Kieselsäuren (hydrophobe oder hydrophile Aerosile<sup>®</sup>, Cab-o-sile<sup>®</sup>)
4. Cellulosen, modifizierte Cellulosen, fein- und mikrokristalline Cellulosen sowie Cellulosederivate, Celluloseacetat, Cellulosefettsäureester, Cellulosenitrate, Celluloseether (Carboxymethylcellulosen, Ethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Methylethylcellulosen, Methylhydroxypropylcellulosen)
5. Zucker und Zuckerderivate (Mono- und Polysaccharide), Lactosen, Dextrane, Dextrose, Cyclodextrine

6. Native Mais-, Reis-, Tapioka-, Weizen-, Kartoffelstärken und deren Derivate, Dextrine, prägelatinisierte, ganz oder teilweise hydrolysierte Stärken
7. Feste Polyole, insbesondere Mannit oder Sorbit
8. Polyacrylate, Acrylsäurepolymerisate bzw. Copolymerisate
9. Phosphate, Sulfate, Carbonate, Gluconate, Oxide von Alkali- und Erdalkalimetallen sowie physiologisch akzeptablen Schwer- und Übergangsmetallen
10. Guar-Mehl, Guar-Gummi
11. Johannisbrotmehl (Carob-Mehl, Carob-Gummi)
12. Alginsäure, Alginate und Algenmehl
13. Tragant
14. Carbo vegetabilis (Kohle)
15. Pektine und Amylopektine
16. N-Vinylpyrrolidon-Polymere, wie z.B. Povidon oder Crospovidon.

Die Adsorbtionsmittel können einzeln oder in Mischung aus zwei oder mehr Adsorbtionsmitteln eingesetzt werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel neben dem Adsorbtionsmittel übliche pharmazeutische Hilfsstoffe beispielsweise zur Herstellung von Direkttablettiermischungen bzw. zur Herstellung von Granulaten zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln umfassen. Alternativ können die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel nach ihrer Herstellung mit entsprechenden Hilfsstoffen vermischt und dann zu pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet werden.



Besonders bevorzugte Adsorbtionsmittel sind bestimmte Lactosen (z. B. Lactopress®), bestimmte Mannite (z. B. Mannogem®) und bestimmte Cellulosen (z. B. Celphere®), insbesondere Lactopress®. Ein Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid wird, obwohl möglich, vorzugsweise nicht als Trägermedium eingesetzt.

Zur Desorptionssteuerung können geeignete Netzmittel eingesetzt werden. Zur Stabilitätsverbesserung können beispielsweise Antioxidantien, wie z.B. Ascorbinsäure und deren Salze, zugefügt werden. Weitere geeignete Hilfsmittel sind Emulgatoren, Lösungsmittel und Lösungsvermittler.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel können beispielsweise aus einem Lösungsmittel gewonnen werden, in dem das Adsorbtionsmittel unlöslich oder schwer löslich und das Clopidogrel oder das Salz davon löslich ist. Hierzu kann das Adsorbtionsmittel in dem Lösungsmittel suspendiert werden. Vor oder nach dem Suspendierungsschritt kann das Clopidogrel oder das Salz davon in dem Lösungsmittel gelöst werden. Der Wirkstoff kann dabei entweder direkt oder als Lösung in demselben oder einem anderen Lösungsmittel zugegeben werden. Anschließend werden die Wirkstoffpartikel, die das Clopidogrel oder das Salz davon auf dem Adsorbtionsmittel aufgebracht umfassen, aus dem Lösungsmittel beispielsweise durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Als Lösungsmittel eignen sich alle üblichen Lösungsmittel, in denen das gewählte Adsorbtionsmittel nicht löslich oder schwer löslich und das Clopidogrel oder das Salz davon löslich ist. Beispielsweise können die vorstehend zur Herstellung des Salzes beschriebenen Lösungsmittel verwendet werden.

In einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln führt man die letzte Stufe der Synthese von Clopidogrel in Gegenwart des Adsorbtionsmittels durch. Dadurch können die gewünschten Wirkstoffpartikel ohne einen isolierenden Zwischenschritt hergestellt werden. Ferner können beispielsweise Clopidogrel und eine Säure mit der Suspension des Adsorbtionsmittels vermischt werden. Dabei können das Clopidogrel und die Säure jeweils getrennt in einem Lösungsmittel aufgelöst und gleichzeitig oder nacheinander zu der Suspension zugegeben werden. Alternativ können das Clopidogrel und die Säure in reiner Form zu der Suspension zugegeben werden. Einzelne Bestandteile

können auch separat vorgemischt und dann gemeinsam zu der Suspension zugegeben werden.

Das Gewichtsverhältnis von Adsorbtionsmittel zu darauf adsorbiertem Clopidogrel oder einem Salz davon ist für die vorliegende Erfindung nicht besonders wesentlich und kann vom Fachmann in Abhängigkeit von dem gewünschten Verwendungszweck frei gewählt werden. Bei einer Weiterverarbeitung zu oralen, pharmazeutischen Formulierungen sollte jedoch beachtet werden, dass genügend Clopidogrel auf dem Adsorbtionsmittel aufgebracht ist, damit die gewünschte Dosierung in der Einheitsdosisform erreicht wird. Beispielsweise kann das Gewichtsverhältnis von Clopidogrel oder dem Salz des Clopidogrels, bezogen auf die freie Clopidogrel-Base, zu Adsorbtionsmittel im Bereich von 2:1 bis 1:6 liegen (d.h. z. B. 1 Gewichtsteil Clopidogrel-Base pro 6 Gewichtsteile Adsorbtionsmittel), vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:3.

Bevorzugte Salze des Clopidogrels sind Hydrogensulfat, Hydrochlorid, Mesylat, Besylat, Tosylat und Napsylat.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne sie auf diese einzuschränken.

In den Beispielen wurden die Röntgenpulverspektren mit einem STOE STADI P Transmissionsdiffraktometer mit Kupfer-K $\alpha$ -Strahlung, die NMR-Daten mit einem Varian Unityplus 300-Gerät und die CHN-Daten mit einem Carlo Erba Analyzer 1106 aufgenommen.

### **Beispiel 1**

#### **Darstellung von Clopidogrel-Benzolsulfonat aus Aceton/Toluol**

4,0 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base wurden in 30 ml Toluol gelöst und dazu 2,0 g (12,5 mmol) wasserfreie Benzolsulfonsäure in 10 ml Aceton gegeben. Nach einiger Zeit und Verreiben mit einem Glasstab wird das Produkt fest und lässt sich absaugen. Das Produkt wurde über Nacht getrocknet unter Vakuum am Pumpenstand im Exsiccator.

Ausbeute: 67 %      Fp. 87° – 90° C

NMR (ppm)

2.35 (Toluol), 3.0 – 3.5 und 3.8 – 4.3 (4 H), 3.79 (3 H), 4.8 – 5.2 (1H), 5.69(1 H), 6.6 – 6.8 (1H), 7.2 – 8.0 (12H)

Das Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in Figur 1 wiedergegeben.

Beim weiteren Trocknen bis zur vollständigen Entfernung des Toluols aus dem Salz bricht die Kristallstruktur zusammen und man erhält amorphes Clopidogrel-Benzolsulfonat.

## Beispiel 2

### Darstellung von Clopidogrel-Benzolsulfonat aus Dioxan

109,2 g (339,7 mmol) Clopidogrel-Base, in 300 ml Dioxan gelöst, werden bei 10° C unter Rühren mit einer Lösung von 53,7 g (339,7 mmol) wasserfreier Benzolsulfonsäure in 100 ml Dioxan versetzt. Zu dieser Lösung gibt man 250 ml Ethylacetat und stellt diese Lösung in den Tiefkühlschrank über Nacht. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen, saugt das Kristallisat ab und wäscht mit Ethylacetat nach. Das Produkt wird unter Vakuum bei Raumtemperatur 48 Std. getrocknet.

Ausbeute: 71 %      Fp. 93° - 95° C

### Elementaranalyse

Werte [%]	berechnet für Clopidogrel-Besylat *1/2 Dioxan	gefunden	
C	55,01	55,28	55,03
H	5,00	5,12	4,99
N	2,67	2,62	2,53

NMR (ppm)

3.0 – 3.5 und 3.8 – 4.3 (4 H), 3.79 (3 H), 4.8 – 5.2 (1H), 5,68 – 5,72 (1 H), 6.6 – 6.8 (1H), 7.2 – 8.0 (12H), 3,70 (4 H; ½ Dioxan)

Das Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in Figur 2 wiedergegeben.

**Beispiel 3****Darstellung von Clopidogrel-Toluolsulfonat aus MTB-Ether**

4,0 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base löst man 50 ml Ethylacetat und setzt dazu eine Lösung von 2,2 g (12,5 mmol) Toluolsulfonsäure (wasserfrei) in 30 ml Ethylacetat. Man destilliert davon im Vakuum ca. 50 ml Ethylacetat ab und setzt 150 ml MTB-Ether und 5 ml Isopropanol zu und verrührt den Rückstand zu einer festen Masse. Man saugt ab und trocknet im Vakuum bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 62 %      Fp. 78° - 82° C

Das Röntgenpulverspektrum dieses Salzes ist in Figur 3 wiedergegeben.

**Beispiel 4****Stabilitätsuntersuchungen**

4.1 Die Stresstabilität verschiedener Salze des Clopidogrels wurde unter mehreren Bedingungen untersucht. Als Salze wurden die bislang als am stabilsten bekannte Form II des Clopidogrel-Hydrogensulfats, Clopidogrel-Hydrochlorid (hergestellt gemäß EP 281 459), amorphes Clopidogrel-Benzolsulfonat und kristallines Clopidogrel-Benzolsulfonat (aus vorstehendem Beispiel 2) eingesetzt. Folgende Versuche wurden durchgeführt:

**Stabilität unter sauren Bedingungen**

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml 1N HCl versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur werden 2 ml 1N NaOH zugegeben und es wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter basischen Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml 1N NaOH versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur werden 2 ml 1N HCl zugegeben und es wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter oxidativen Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter neutralen Bedingungen

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und mit 2 ml Wasser versetzt. Anschließend wird der Kolben entweder 5 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen Experiments und gegebenenfalls Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Stabilität unter Wärmeeinfluss

50 mg des jeweiligen Salzes werden in einem volumetrischen Kolben (100 ml) eingewogen und 20 h bei 80° C aufbewahrt. Nach dem Ende des jeweiligen

Experiments und Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis auf 100 ml mit der mobilen Phase aufgefüllt.

Das Ergebnis wird mittels HPLC bestimmt.

Die HPLC-Messungen erfolgten in allen Fällen unter folgenden Bedingungen mit UV-Detektion:

Säule: Hypersil BDS 5  $\mu$ m, 250 \* 4.6 mm  
Mobile Phase: Methanol 650 ml  
0,05 M 1-Octansulfonsäure -Na-Salz 350 ml  
(mit Triethylamin und Phosphorsäure auf pH 2,5 eingestellt).  
Flussrate: 1ml/min  
Säulentemperatur: Raumtemperatur  
Wellenlänge: 215 nm  
Injection volume: 20  $\mu$ l  
Retentionszeit: ca 15 min

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen 1 – 4 zusammengefasst:

Clopidogrel-Hydrogensulfat

**Tabelle 1:**

Bedingung	Raumtemperatur	80°C
sauer	0.32 %	2.96 %
alkalisch	0.32 %	59.48 %
oxidierend	0.33 %	3.50 %
neutral	0.40 %	1.63 %
Wärme	---	0.31 %

Clopidogrel-Hydrochlorid**Tabelle 2:**

<b>Bedingung</b>	<b>Raumtemperatur</b>	<b>80°C</b>
sauer	1.86 %	3.31 %
alkalisch	1.86 %	72.89 %
oxidierend	1.83 %	4.16 %
neutral	1.84 %	4.33 %
Wärme	---	32.43 %

Clopidogrel-Benzolsulfonat (amorph)**Tabelle 3:**

<b>Bedingung</b>	<b>Raumtemperatur</b>	<b>80°C</b>
sauer	0.64 %	2.36 %
alkalisch	0.64 %	25.04 %
oxidierend	0.83 %	2.94 %
neutral	0.85 %	3.01 %
Wärme	---	11.52 %

Clopidogrel-Benzolsulfonat (kristallin)**Tabelle 4:**

<b>Bedingung</b>	<b>Raumtemperatur</b>	<b>80°C</b>
sauer	0.14 %	2.76 %
alkalisch	0.14 %	28.05 %

oxidierend	0.13 %	3.98 %
neutral	0.19 %	4.18 %
Wärme	---	4.52 %

Man erkennt, dass entgegen der Lehre des EP 281 459 das amorphe Clopidogrel-Benzolsulfonat im Vergleich zu den Hydrogensulfat- und Hydrochlorid-Salzen des Clopidogrels eine vergleichbare und insbesondere unter alkalischen Bedingungen wesentlich erhöhte Stabilität aufweist. Darüber hinaus ist die Stabilität der kristallinen Form des Clopidogrel-Benzolsulfonats gegenüber der amorphen Form dieses Salzes insbesondere bei der für die Lagerung von pharmazeutischen Produkten wichtigen Raumtemperatur weiter erhöht. Kristallines Clopidogrel-Benzolsulfonat ist sogar stabiler als das bislang als am stabilsten bekannte und in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzte Clopidogrel-Hydrogensulfat.

4.2 Darüber hinaus wurde die Gehaltsabnahme von Clopidogrel-Hydrogensulfat, -Hydrochlorid und -Besylat (kristallin) bei 40° und 60° C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit über 15 Tage untersucht. Die Ergebnisse sind in der anliegenden Figur 4 wiedergegeben.

Man erkennt, dass sowohl bei 40° als auch bei 60° C das Besylatsalz (Clopidogrel-Benzolsulfonat) die beste Stabilität aufweist.

#### **Beispiel 5**

##### **Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Besylat an Calciumgluconat als Trägermaterial**

Zu einer Lösung von 19,7 g (61,4 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel in 300 ml wasserfreiem Diethylether wird bei 3° C langsam (ca. 30 min.) unter starkem Rühren eine Lösung von 11 g (69,5 mmol) wasserfreier Benzolsulfonsäure in 100 ml kalten, wasserfreien Diethylether getropft. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 28 g Calciumgluconat in kaltem, wasserfreiem Diethylether langsam zugegeben. Der nach Beendigung der Zugabe entstandene Kristallbrei wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreiem Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.



Man erhält ein weißes, rieselfähiges Pulver.

#### **Beispiel 6**

##### **Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Besylat an Kieselgel/Mannit als Trägermaterial**

Bei einer Temperatur von 2° - 3° C werden 20 g (62,3 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel und 11 g (69,5 mmol) wasserfreie Benzolsulfonsäure in 200 ml wasserfreiem Diethylether zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine Aufschlämmung von 2 g Kieselsäure und 20 g Mannit in 100 ml wasserfreiem Diethylether langsam zugegeben. Das entstandene Adsorbat wird in der Kälte abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 39 g eines weißen, rieselfähigen Pulvers.

#### **Beispiel 7**

##### **Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Mesylat an Kieselgel/Mannit als Trägermaterial**

Zu einer Lösung von 19,5 g (60,7 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel in 300 ml wasserfreiem Diethylether wird bei 3°C langsam (ca. 30 min.) eine Lösung von 5,85 g (60,8 mmol) wasserfreier Methansulfonsäure in 100 ml kaltem, wasserfreiem Diethylether getropft. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 1,95 g Kieselsäure und 19,5 g Mannit in kaltem, wasserfreiem Diethylether langsam zugegeben. Das nach Beendigung der Zugabe entstandene Adsorbat wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreiem Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 30 g eines rieselfähigen, weißen Pulvers.

#### **Beispiel 8**

##### **Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Mesylat an Mannit als Trägermaterial**

19,5 g (60,7 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel und 5,85 g (60,8 mmol) Methansulfonsäure werden analog zum Beispiel 7 zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 19,5 g Mannit in kaltem, wasserfreien Diethylether langsam zugegeben. Das nach Beendigung der Zugabe entstandene Adsorbat wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 29,7 g eines rieselfähigen, weißen Pulvers.

#### **Beispiel 9**

##### **Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel an Kieselgel/Maisstärke als Trägermaterial**

Zu einer Suspension von 2 g Aerosil 200 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird eine Lösung von 5 g (15,6 mmol) (S)-(+)-Clopidogrel in wasserfreiem Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 1 h wird eine Suspension von 4 g gelatinisierter Maisstärke in wasserfreiem Dichlormethan unter Rühren zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Lösungsmittel abgezogen, wobei ein rein weißer Feststoff erhalten wird, der anschließend 12 h im Vakuum getrocknet wird.

Man erhält ein rein weißes, rieselfähiges Pulver mit einer Wirkstoffbeladung von 45,5%.

Die Wiederholung des Versuchs unter Verwendung von 8 g gelatinisierter Maisstärke ergibt ein rieselfähiges Pulver mit einer Wirkstoffbeladung von 33,3%.

#### **Beispiel 10**

Es wurden zwei verschiedene Verfahren zur Herstellung von Adsorbaten der Clopidogrel-Salze angewandt. Im ersten Verfahren wird das Salz in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und in dieser Lösung wird das Adsorbtionsmittel suspendiert.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Clopidogrel-Base in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, das Adsorbtionsmittel wurde zugegeben und das Salz auf das Trägermaterial ausgefällt.

In allen Versuchen wurden jeweils Lactose (Lactopress<sup>®</sup>), Mannit (Mannogem<sup>®</sup>) und Cellulose (Celphere<sup>®</sup>) als Adsorbtionsmittel eingesetzt.

Folgende Versuche wurden durchgeführt:

**Clopidogrel-Salz-Adsorbate mit Isolierung des Salzes****a) Clopidogrel-Besylat-Adsorbate**

Es werden 1,5 g (3,1 mmol) Clopidogrel-Besylat in 20 ml Aceton gelöst und 1,5 g Adsorbtionsmittel zugegeben. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand kurz mit MTB-Ether aufgeschlämmt und anschließend im Vakuum getrocknet.

**b) Clopidogrel-Hydrochlorid-Adsorbate**

500 mg (1,4 mmol) Clopidogrel-Hydrochlorid werden in 10 ml Aceton gelöst. 500 mg Adsorbtionsmittel werden zugegeben und verrührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet.

**c) Clopidogrel-Hydrosulfat-Adsorbate**

500 mg (1,2 mmol) Clopidogrel-Hydrosulfat werden in 10 ml Aceton gelöst. 500 mg Adsorbtionsmittel werden zugegeben und verrührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet.

**Clopidogrel-Salz-Adsorbate ohne vorherige Isolierung der Salze****1. Lösungsmittel Diethylether****a) Clopidogrel-Besylat-Adsorbate**

4,018 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base werden in 20 ml Diethylether gelöst. 6 g Adsorbtionsmittel und 1,977 g (12,5 mmol) Benzolsulfonsäure werden in 20 ml Ether zugegeben. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**b) Clopidogrel-Mesylat-Adsorbate**

4,018 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base werden in 20 ml Diethylether gelöst. 6 g Adsorbtionsmittel und 1,2 g (12,5 mmol) Methansulfonsäure werden in 20 ml Ether

zugegeben. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

c) Clopidogrel-Hydrochlorid-Adsorbate

3 g (9,3 mmol) Clopidogrel-Base werden in 31 ml Diethylether gelöst. 3 g Adsorbtionsmittel werden zugegeben und Chlorwasserstoffgas wird eingeleitet. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**2. Lösungsmittel Methyl-tert-butylether (MTB-Ether)**

a) Clopidogrel-Besylat-Adsorbate

4,018 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base werden in 40 ml MTB-Ether gelöst. 6 g Adsorbtionsmittel und 1,977 g (12,5 mmol) Benzolsulfonsäure werden in 50 ml MTB-Ether zugegeben. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit MTB-Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

b) Clopidogrel-Mesylat-Adsorbate

4,018 g (12,5 mmol) Clopidogrel-Base werden in 40 ml MTB-Ether gelöst. 6 g Adsorbtionsmittel und 1,2 g (12,5 mmol) Methansulfonsäure werden in 50 ml MTB-Ether zugegeben. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit MTB-Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Beispiel 11**

Die Stabilität der gemäß Beispiel 10 erhaltenen Adsorbate wurde untersucht. Die Adsorbate bleiben bei Raumtemperatur pulverig und verändern ihre Farbe über mehr als zwei Monate nicht.

Die Abnahme des Wirkstoffgehalts bei einer Lagerung über 15 Tage bei 40° bzw. 60° C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit wurde gemessen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 5 [Gehalt nach 15 Tagen (Anfangswert normiert auf 100%)] zusammengefasst.

Tabelle 5

<b>Clopidogrel-Hydrochlorid</b>	<b>40°C</b>	<b>60°C</b>
Reines Salz	93,66	42,54
Lactopress	99,78	54,89
Celpher	92,81	43,74
 <b>Clopidogrel-Mesylat</b>	 <b>40° C</b>	 <b>60°C</b>
Reines Salz	97,56	17,11
Lactopress	83,33	59,39
Mannogem	105,51	21,76
 <b>Clopidogrel-Besylat</b>	 <b>40°C</b>	 <b>60°C</b>
Reines Salz	103,32	66,48
Lactopress/Diethylether	106,91	94,47
Lactopress/MTB-Ether	94,74	92,58

Man erkennt, dass die Adsorbate gegenüber den freien Salzen insbesondere bei erhöhter Temperatur eine größere Stabilität aufweisen.

### **Beispiel 12**

Gemäß Beispiel 10 hergestellte Adsorbate können direkt zu Tabletten verpresst werden. Dies wird durch die nachfolgenden Beispielformulierungen verdeutlicht. Die verwendeten Mengen der in den nachfolgenden Beispielen angegebenen weiteren Hilfsstoffe sind dem Fachmann aufgrund seines Basiswissens bekannt und können Standardwerken zur Formulierung von Tabletten, wie z. B. Ritschel et al., "Die Tablette", Editio Cantor – Aulendorf, 2. Aufl., 2002, entnommen werden.

#### **a) Clopidogrel-Besylat-Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-Besylat -Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat    219,54 mg  
(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)

- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 101 N
- Abrieb: 0,11%
- Zerfallzeit: 65 Sek.
- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können auch mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**b) Clopidogrel-Besylat-Mannit Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-Besylat-Mannit-Adsorbat 219,54 mg  
(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 106 N
- Abrieb: 0,15%
- Zerfallzeit: 62 Sek.
- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**c) Clopidogrel-Besylat-Lactose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- |  |           |
|--|-----------|
| ▪ Clopidogrel-Besylat-Lactose-Adsorbat   | 219,54 mg |
| (entspricht 75 mg Clopidogrel Base)  |           |
| ▪ Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) | ad 275 mg |

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- |  |                      |
|--|----------------------|
| ▪ Kompressibilität und Fließfähigkeit: | befriedigend bis gut |
| ▪ Mittlere Härte:                      | 96 N                 |
| ▪ Abrieb:                              | 0,21%                |
| ▪ Zerfallzeit:                         | 76 Sek.              |
| ▪ Freisetzung:                         | 100% nach 30 Min.    |

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**d) Clopidogrel-Mesylat-Mannitol-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- |  |           |
|--|-----------|
| ▪ Clopidogrel-Mesylat-Mannitol-Adsorbat  | 194,79 mg |
| (entspricht 75 mg Clopidogrel Base)  |           |
| ▪ Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) | ad 275 mg |

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- |  |                      |
|--|----------------------|
| ▪ Kompressibilität und Fließfähigkeit: | befriedigend bis gut |
| ▪ Mittlere Härte:                      | 98 N                 |
| ▪ Abrieb:                              | 0,21%                |
| ▪ Zerfallzeit:                         | 55 Sek.              |

- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

#### **e) Clopidogrel-Mesylat-Lactose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-Mesylat-Lactose-Adsorbat 194,79 mg
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 88 N
- Abrieb: 0,22%
- Zerfallzeit: 72 Sek.
- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

#### **f) Clopidogrel-HCl-Lactose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-HCl-Lactose-Adsorbat 167,0 mg
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 95 N



- Abrieb: 0,20%
- Zerfallzeit: 75 Sek.
- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**g): Clopidogrel-HCl-Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-HCl -Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat 167,0 mg  
(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 100 N
- Abrieb: 0,13%
- Zerfallzeit: 65 Sek.
- Freisetzung: 100% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können auch mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**h) Clopidogrel-Hydrogensulfat-Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-Hydrogensulfat -Mikrokristalline Cellulose-Adsorbat 195,75 mg  
(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- |  |                      |
|--|----------------------|
| ▪ Kompressibilität und Fließfähigkeit: | befriedigend bis gut |
| ▪ Mittlere Härte:                      | 108 N                |
| ▪ Abrieb:                              | 0,12%                |
| ▪ Zerfallzeit:                         | 78 Sek.              |
| ▪ Freisetzung:                         | 98% nach 30 Min.     |

Die so erhaltenen Tabletten können auch mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**i) Clopidogrel-Hydrogensulfat-Mannitol-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- |   |           |
|---|-----------|
| ▪ Clopidogrel-Hydrogensulfat -Mannitol-Adsorbat<br>(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)        | 195,75 mg |
| ▪ Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger,<br>Fließregulator, Netzmittel) | ad 275 mg |

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- |  |                      |
|--|----------------------|
| ▪ Kompressibilität und Fließfähigkeit: | befriedigend bis gut |
| ▪ Mittlere Härte:                      | 110 N                |
| ▪ Abrieb:                              | 0,13%                |
| ▪ Zerfallzeit:                         | 80 Sek.              |
| ▪ Freisetzung:                         | 98% nach 30 Min.     |

Die so erhaltenen Tabletten können auch mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**j) Clopidogrel-Hydrogensulfat-Lactose-Adsorbat**

Aus dem Adsorbat wurden Clopidogrel-Tabletten mit einer Gesamtmasse von 275 mg mittels Direktverpressung nach folgender Zusammensetzung hergestellt:

- Clopidogrel-Hydrogensulfat -Lactose-Adsorbat 195,75 mg  
(entspricht 75 mg Clopidogrel Base)
- Hilfsstoffe (Gleitmittel, Füllstoffe, Zerfallsbeschleuniger, Fließregulator, Netzmittel) ad 275 mg

Eigenschaften der pressfertigen Mischung und der Tabletten:

- Kompressibilität und Fließfähigkeit: befriedigend bis gut
- Mittlere Härte: 109 N
- Abrieb: 0,13%
- Zerfallzeit: 80 Sek.
- Freisetzung: 98% nach 30 Min.

Die so erhaltenen Tabletten können auch mit einem Überzug wie z. B. einem enterischen Überzug oder einem Überzug zur Geschmacksmaskierung versehen werden.

**Patentansprüche:**

1. Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel, das zumindest teilweise in kristalliner Form vorliegt.
2. Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel, herstellbar durch Fällern des Salzes aus einer Clopidogrel-Lösung, wobei das Lösungsmittel einen Kohlenwasserstoff und/oder einen Ether umfasst.
3. Salz nach Anspruch 2, wobei das Lösungsmittel Toluol, Dioxan, Methyl-tert-butylether und/oder Diethylether umfasst.
4. Salz nach Anspruch 2 oder 3, das zumindest teilweise in kristalliner Form vorliegt.
5. Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Sulfonsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure und Naphthalinsulfonsäure.
6. Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, das Lösungsmittelmoleküle enthält.
7. Salz nach Anspruch 5, wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus Toluol und Dioxan.
8. Salz nach Anspruch 7, das Clopidogrel-Besylat ist, in kristalliner Form vorliegt und Toluol enthält, wobei die 10 intensitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes die folgenden 2 $\theta$ -Werte aufweisen:

relative Intensität	2 $\theta$
99,11	10,78

28

100,00	12,08
96,77	16,09
62,57	16,66
84,58	20,22
93,53	21,50
66,00	22,56
78,33	22,91
81,82	23,45
56,15	24,92

9. Salz nach Anspruch 8, das das in Figur 1 dargestellte Röntgenpulverspektrum aufweist.
10. Salz nach Anspruch 7, das Clopidogrel-Besylat ist, in kristalliner Form vorliegt und Dioxan enthält, wobei die 10 intensivitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes die folgenden  $2\Theta$ -Werte aufweisen:

relative Intensität	$2\Theta$
51,66	10,78
54,15	10,87
90,13	12,13
50,83	14,34
50,27	16,43
76,03	21,57
81,19	22,87
100,00	23,06
54,18	23,72
54,05	25,17

11. Salz nach Anspruch 10, das das in Figur 2 dargestellte Röntgenpulverspektrum aufweist.
12. Salz nach Anspruch 5, das Clopidogrel-Tosylat ist, wobei die 10 intensivitätsstärksten Peaks des Röntgenpulverspektrums dieses Salzes die folgenden  $2\Theta$ -Werte aufweisen:

29

relative Intensität	2 $\Theta$
80,54	13,13
83,15	13,28
67,75	17,28
70,05	17,64
73,78	18,96
84,65	19,21
100,00	19,48
75,95	19,87
71,09	20,12
86,48	25,06

13. Salz nach Anspruch 12, das das in Figur 3 dargestellte Röntgenpulverspektrum aufweist.
14. Verfahren zur Herstellung eines Salzes nach einem der Ansprüche 1 – 13, wobei das Salz aus einer Lösung des Clopidogrels ausgefällt wird und das Lösungsmittel einen Kohlenwasserstoff und/oder einen Ether umfasst.
15. Verfahren nach Anspruch 14, worin das Lösungsmittel Toluol, Dioxan, Methyl-tert-butylether und/oder Diethylether umfasst.
16. Verfahren zur Reinigung von Clopidogrel, wobei verunreinigtes Clopidogrel oder ein Salz davon, gegebenenfalls nach Freisetzung der Clopidogrel-Base, in das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel überführt wird und, falls gewünscht, anschließend aus dem isolierten Salz der Sulfonsäure die Clopidogrel-Base freigesetzt und/oder in ein anderes Salz überführt wird.
17. Verwendung eines Salzes nach einem der Ansprüche 1 – 13 zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung.
18. Pharmazeutische Formulierung, umfassend ein Salz nach einem der Ansprüche 1 – 13.
19. Wirkstoffpartikel, umfassend ein festes Adsorbtionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

20. Wirkstoffpartikel nach Anspruch 19, wobei das Salz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydrogensulfat, Hydrochlorid, Mesylat, Besylat und Tosylat und Napsylat.
21. Wirkstoffpartikel nach Anspruch 19 oder 20, wobei das Adsorbtionsmittel Lactopress ist.
22. Verwendung von Wirkstoffpartikeln nach Anspruch 19, 20 oder 21 zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung.
23. Pharmazeutische Formulierung, umfassend Wirkstoffpartikel nach Anspruch 19, 20 oder 21.
24. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln wie in Anspruch 19, 20 oder 21 definiert, umfassend das Gewinnen der Wirkstoffpartikel aus einem Lösungsmittel, in dem das Adsorbtionsmittel unlöslich oder schwer löslich und das Clopidogrel oder das Salz davon löslich ist.
25. Verfahren nach Anspruch 24, umfassend das Suspendieren des Adsorbtionsmittels in dem Lösungsmittel, das Lösen des Clopidogrels oder des Salzes davon in dem Lösungsmittel und das Gewinnen der Wirkstoffpartikel.
26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, wobei die Wirkstoffpartikel durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 – 26, wobei Clopidogrel und eine Säure mit der Suspension des Adsorbtionsmittels vermischt werden.
28. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die letzte Stufe der Synthese von Clopidogrel oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in Gegenwart des Adsorbtionsmittels durchgeführt wird.

Fig.1

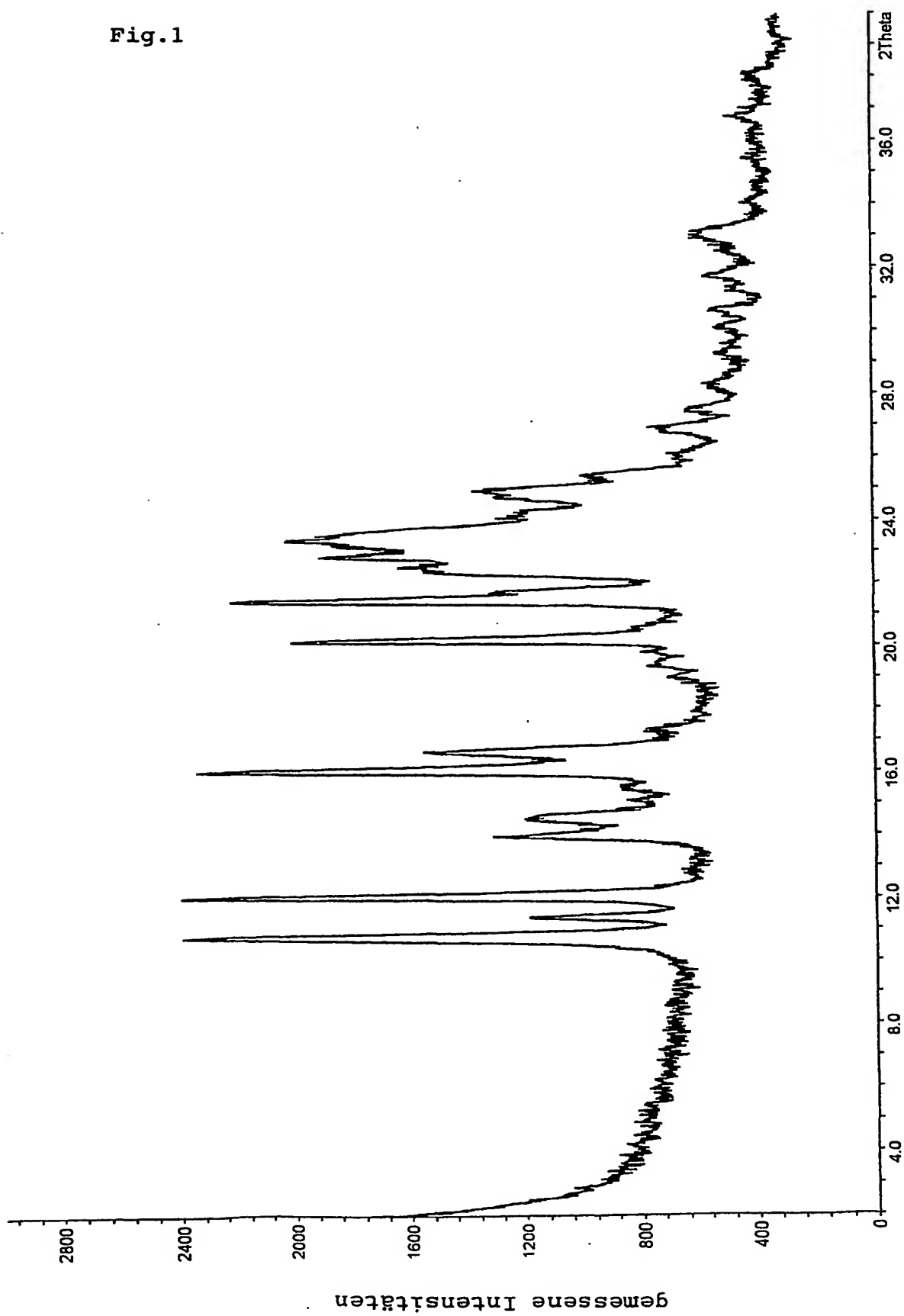




Fig. 2

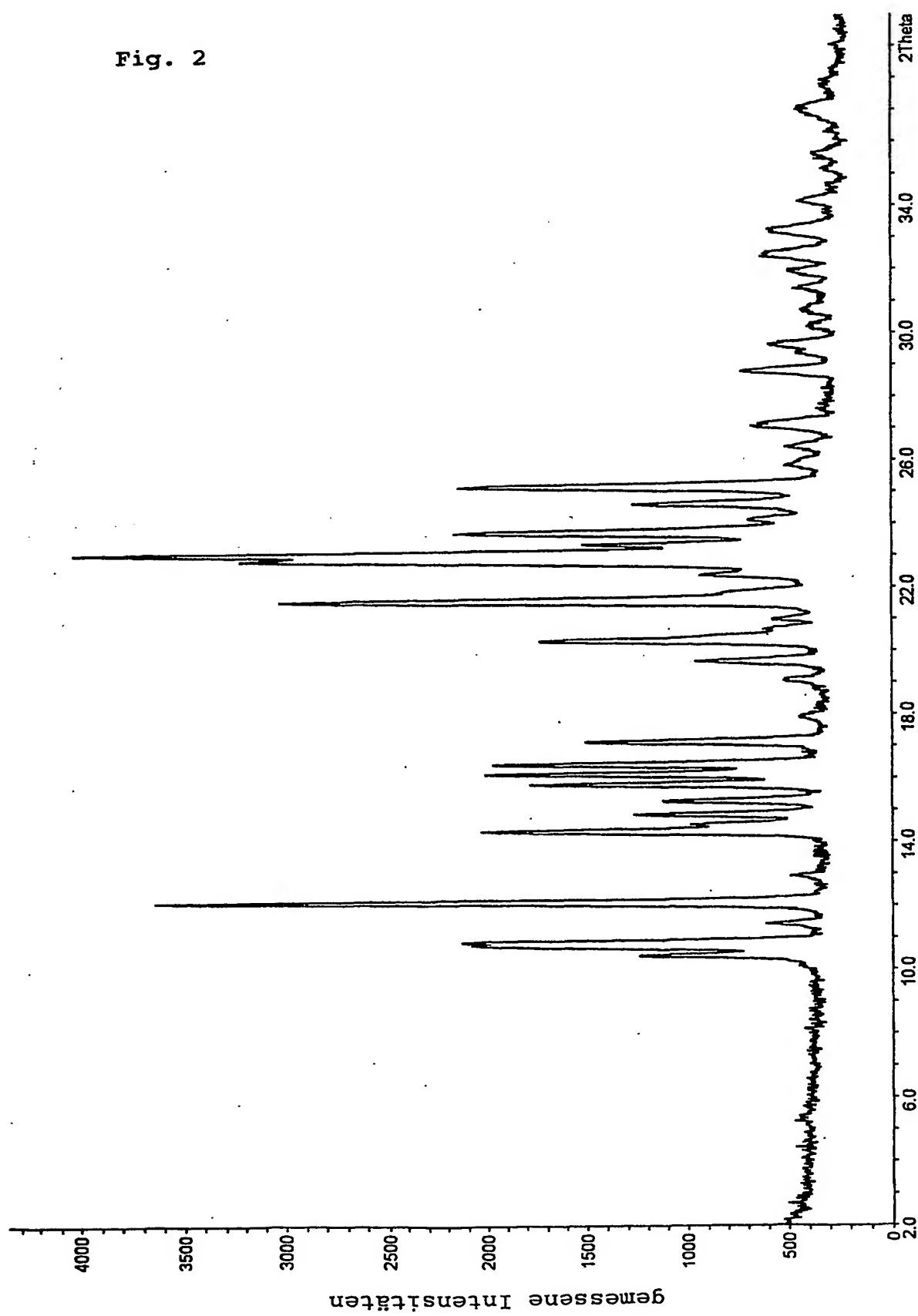


Fig. 3

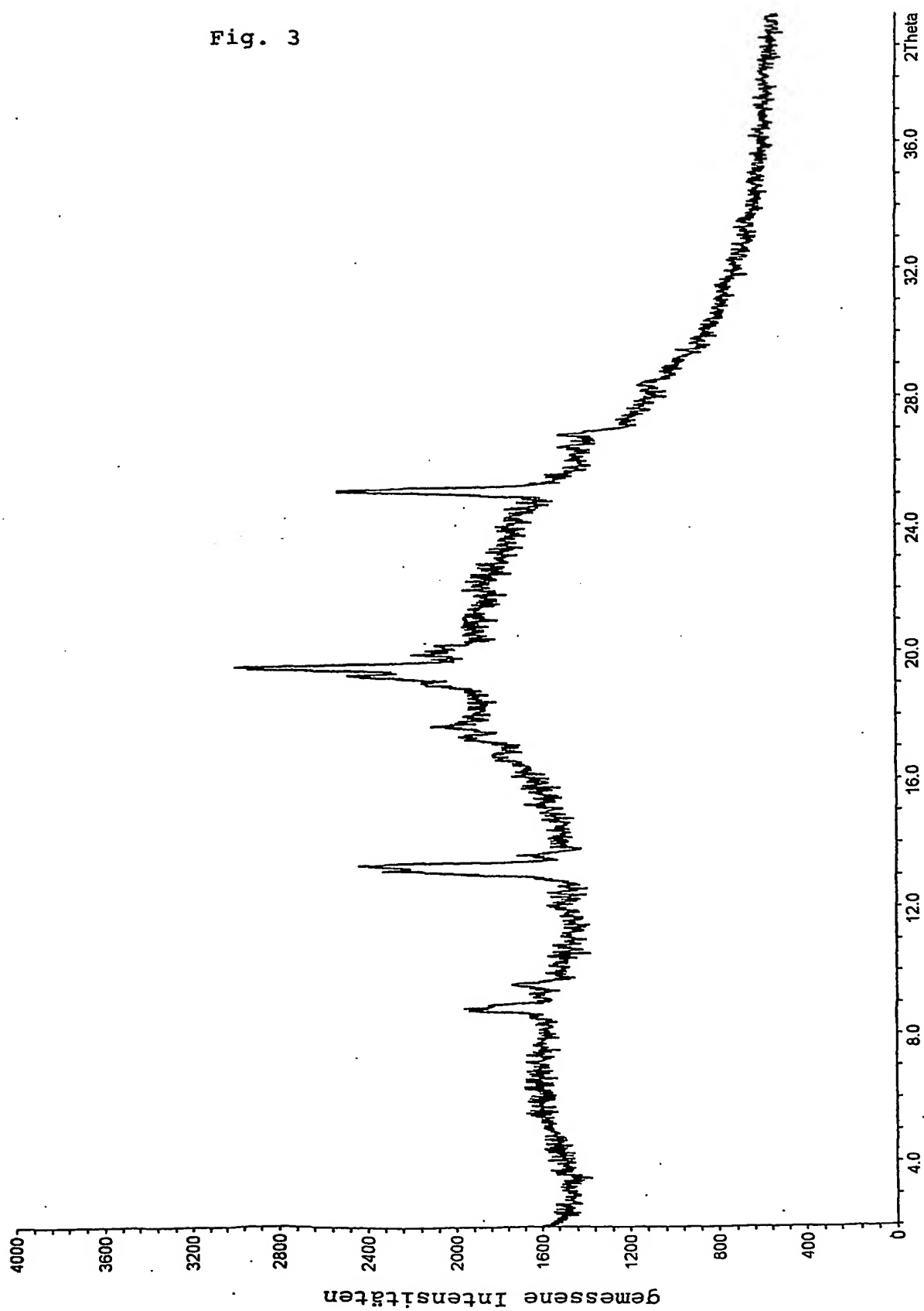
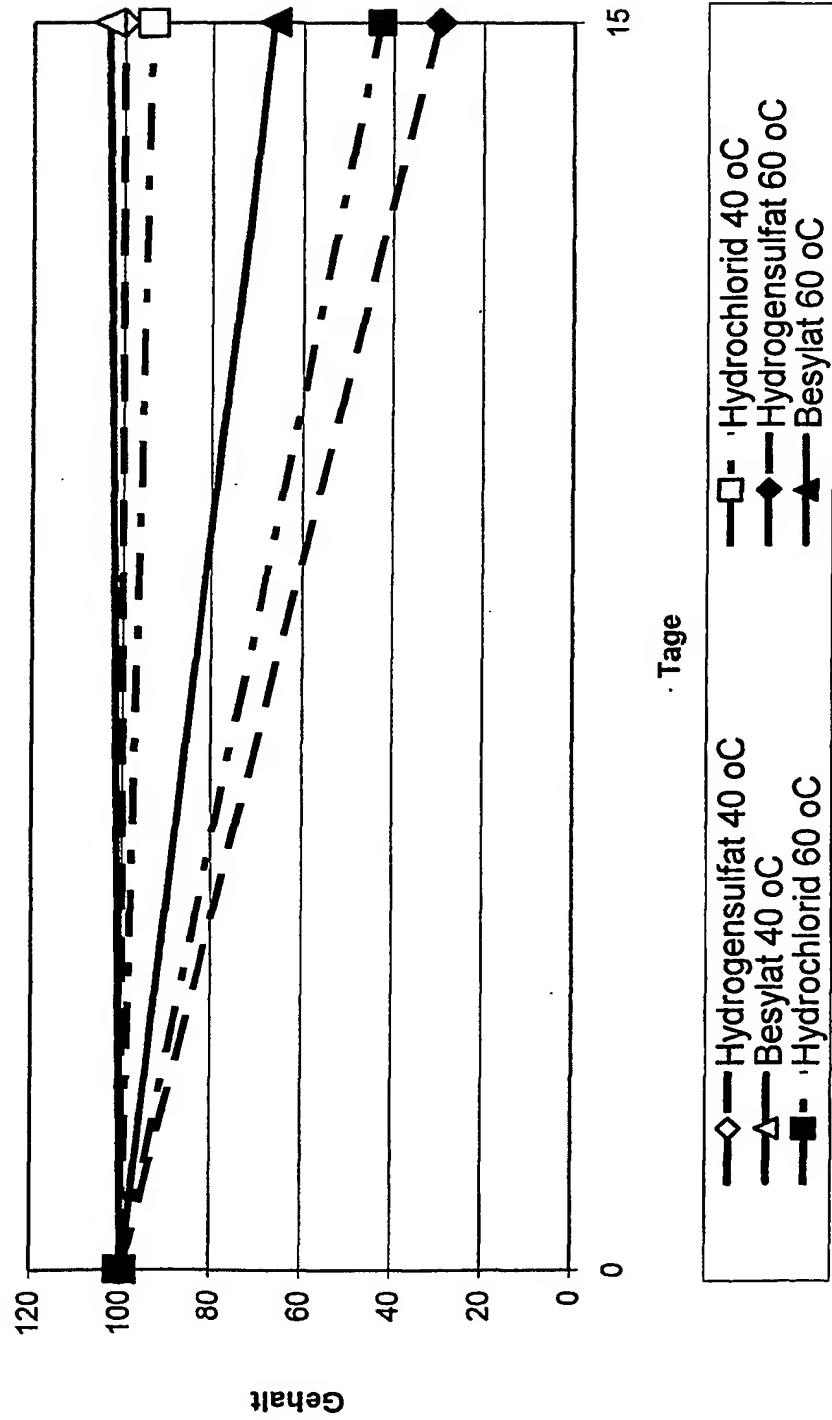


Fig. 4

Gehaltsabnahme von Clopidogrelsalzen bei 40 und 60 °C und 75 % RH



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/072085 A3(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 495/04,  
A61K 31/435, 9/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001370

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Februar 2004 (13.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 05 984.9 13. Februar 2003 (13.02.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): HELM AG [DE/DE]; Nordkanalstrasse 28, 20097  
Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOSER, Karlheinz  
[DE/DE]; Zeisigweg 8a, 21244 Buchholz i.d.Nordheide  
(DE). GLÄNZER, Klaus [DE/DE]; Stübekamp 55, 22337  
Hamburg (DE).(74) Anwälte: TEIPEL, Stephan usw.; Lederer & Keller,  
Prinzregentenstrasse 16, 80538 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 28. Oktober 2004Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: SALT OF A SULFONIC ACID CONTAINING CLOPIDOGREL AND USE THEREOF FOR THE PRODUCTION OF  
PHARMACEUTICAL FORMULATIONS(54) Bezeichnung: SALZ EINER SULFONSÄURE MIT CLOPIDOGREL UND DESSEN VERWENDUNG ZUR HERSTEL-  
LUNG PHARMAZEUTISCHER FORMULIERUNGEN(57) Abstract: The invention relates to the salt of a sulfonic acid containing clopidogrel and pharmaceutical formulations comprising  
said salt.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft das Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel sowie pharmazeutische  
Formulierungen, die dieses Salz umfassen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001370A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D495/04 A61K31/435 A61K9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 847 265 A (BADORC ALAIN ET AL) 11 July 1989 (1989-07-11) cited in the application column 1, line 42 - column 2, line 5 column 2, line 63 - column 3, line 2 column 3, lines 55-60 Beispiele I(b) und I(g) column 11, line 56 - column 12, line 14; claims 1,5-7; tables I,II,III -----	1-5, 16-20, 22-25
P,X	WO 2004/013147 A (TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC.) 12 February 2004 (2004-02-12) abstract; claims 1,4; example 4 -----	1-4, 14-16
X	US 6 509 348 B1 (OGLETTREE MARTIN L) 21 January 2003 (2003-01-21) column 32, line 64 - column 33, line 26 ----- -/--	19,20, 22-25

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2004

Date of mailing of the international search report

10.08.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guspanova, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001370

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 161 956 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 12 December 2001 (2001-12-12) claims 1,6,7,13; examples 3-6 -----	19,22-26
X	US 6 284 277 B1 (BOULOUMIE COLETTE ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) column 4, lines 29-33,55-58 column 5, lines 65-67 column 6, lines 24-29 column 9, lines 17-20 column 10, lines 37-39; claims 1,8,12 -----	19,20, 22-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**EP2004/001370****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**See supplemental sheet**

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-18

salt of a sulfonic acid with clopidogrel, preparation thereof and use thereof.

---

2. Claims 19-28

particles of active ingredient comprising a solid adsorbent and clopidogrel adsorbed thereon, or a salt thereof, the preparation of these particles of active ingredient and use thereof.

---



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001370

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4847265	A	11-07-1989	FR 2612929 A1	30-09-1988
			FR 2623810 A2	02-06-1989
			AT 121745 T	15-05-1995
			AU 597784 B2	07-06-1990
			AU 1129288 A	18-08-1988
			CA 1336777 C	22-08-1995
			CS 8800965 A2	12-09-1990
			CY 2087 A	05-04-2002
			DD 272085 A5	27-09-1989
			DE 3853643 D1	01-06-1995
			DE 3853643 T2	30-11-1995
			DK 80088 A	18-08-1988
			EP 0281459 A1	07-09-1988
			ES 2071621 T3	01-07-1995
			FI 880720 A ,B,	18-08-1988
			HK 1000093 A1	21-11-1997
			HR 920923 B1	31-12-2001
			HU 47291 A2	28-02-1989
			HU 197909 B	28-06-1989
			HU 210538 B3	28-04-1995
			IE 66922 B1	07-02-1996
			IL 85294 A	15-12-1991
			JP 1921791 C	07-04-1995
			JP 6045622 B	15-06-1994
			JP 63203684 A	23-08-1988
			KR 9603615 B1	20-03-1996
			LU 90324 A9	27-01-1999
			LV 5804 A4	20-02-1997
			MA 21184 A1	01-10-1988
			MX 9203026 A1	01-07-1992
			NL 990002 I1	01-03-1999
			NO 880666 A ,B,	18-08-1988
			NZ 223475 A	29-05-1989
			OA 8808 A	31-03-1989
			PH 25960 A	13-01-1992
			PL 270677 A1	08-12-1988
			PT 86726 A ,B	01-03-1988
			SI 8810231 A8	31-08-1996
			YU 23188 A1	31-08-1989
			ZA 8800933 A	09-08-1988
WO 2004013147	A	12-02-2004	WO 2004013147 A1	12-02-2004
			US 2004024011 A1	05-02-2004
			US 2004024012 A1	05-02-2004
US 6509348	B1	21-01-2003	US 2003109543 A1	12-06-2003
EP 1161956	A	12-12-2001	AU 3192700 A	04-10-2000
			CA 2367373 A1	21-09-2000
			EP 1161956 A1	12-12-2001
			NO 20014490 A	14-11-2001
			CN 1343128 T	03-04-2002
			WO 0054811 A1	21-09-2000
			JP 2000327590 A	28-11-2000
US 6284277	B1	04-09-2001	FR 2740686 A1	09-05-1997
			AT 221374 T	15-08-2002
			AU 713383 B2	02-12-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6284277	B1	AU 7499096 A	29-05-1997
		BR 9611367 A	23-02-1999
		CA 2234140 A1	15-05-1997
		CN 1203527 A , B	30-12-1998
		CZ 9801231 A3	15-07-1998
		DE 69622735 D1	05-09-2002
		DE 69622735 T2	03-04-2003
		DK 858325 T3	25-11-2002
		EE 9800123 A	15-10-1998
		EP 0858325 A1	19-08-1998
		ES 2180805 T3	16-02-2003
		WO 9717064 A1	15-05-1997
		HU 9900016 A2	28-06-1999
		IL 124214 A	28-01-2001
		JP 11507945 T	13-07-1999
		JP 3357376 B2	16-12-2002
		NO 981967 A	30-06-1998
		NZ 321616 A	29-04-1999
		PL 326451 A1	28-09-1998
		PT 858325 T	31-12-2002
		RU 2163801 C2	10-03-2001
		SI 858325 T1	28-02-2003
		SK 52598 A3	07-10-1998
		TR 9800782 T2	21-09-1998
		TW 442295 B	23-06-2001
		ZA 9609176 A	30-04-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001370

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D495/04 A61K31/435 A61K9/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 847 265 A (BADORC ALAIN ET AL) 11. Juli 1989 (1989-07-11) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 42 - Spalte 2, Zeile 5 Spalte 2, Zeile 63 - Spalte 3, Zeile 2 Spalte 3, Zeilen 55-60 Beispiele I(b) und I(g) Spalte 11, Zeile 56 - Spalte 12, Zeile 14; Ansprüche 1,5-7; Tabellen I,II,III	1-5, 16-20, 22-25
P,X	WO 2004/013147 A (TEVA PHARMACEUTICALS USA, INC.) 12. Februar 2004 (2004-02-12) Zusammenfassung; Ansprüche 1,4; Beispiel 4	1-4, 14-16
X	US 6 509 348 B1 (OGLETREE MARTIN L) 21. Januar 2003 (2003-01-21) Spalte 32, Zeile 64 - Spalte 33, Zeile 26	19,20, 22-25
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</li> <li>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> </ul> |
|---|--|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juli 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10.08.2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Guspanova, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001370

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 161 956 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 12. Dezember 2001 (2001-12-12) Ansprüche 1,6,7,13; Beispiele 3-6 -----	19,22-26
X	US 6 284 277 B1 (BOULOUMIE COLETTE ET AL) 4. September 2001 (2001-09-04) Spalte 4, Zeilen 29-33,55-58 Spalte 5, Zeilen 65-67 Spalte 6, Zeilen 24-29 Spalte 9, Zeilen 17-20 Spalte 10, Zeilen 37-39; Ansprüche 1,8,12 -----	19,20, 22-27

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/001370

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-18

Salz einer Sulfonsäure mit Clopidogrel, dessen Herstellung und dessen Verwendung.

---

## 2. Ansprüche: 19-28

Wirkstoffpartikel, umfassend ein festes Adsorptionsmittel und darauf adsorbiertes Clopidogrel oder ein Salz davon, die Herstellung von diesen Wirkstoffpartikel und deren Verwendung.

---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4847265	A	11-07-1989	FR 2612929 A1	30-09-1988
			FR 2623810 A2	02-06-1989
			AT 121745 T	15-05-1995
			AU 597784 B2	07-06-1990
			AU 1129288 A	18-08-1988
			CA 1336777 C	22-08-1995
			CS 8800965 A2	12-09-1990
			CY 2087 A	05-04-2002
			DD 272085 A5	27-09-1989
			DE 3853643 D1	01-06-1995
			DE 3853643 T2	30-11-1995
			DK 80088 A	18-08-1988
			EP 0281459 A1	07-09-1988
			ES 2071621 T3	01-07-1995
			FI 880720 A ,B,	18-08-1988
			HK 1000093 A1	21-11-1997
			HR 920923 B1	31-12-2001
			HU 47291 A2	28-02-1989
			HU 197909 B	28-06-1989
			HU 210538 B3	28-04-1995
			IE 66922 B1	07-02-1996
			IL 85294 A	15-12-1991
			JP 1921791 C	07-04-1995
			JP 6045622 B	15-06-1994
			JP 63203684 A	23-08-1988
			KR 9603615 B1	20-03-1996
			LU 90324 A9	27-01-1999
			LV 5804 A4	20-02-1997
			MA 21184 A1	01-10-1988
			MX 9203026 A1	01-07-1992
			NL 990002 I1	01-03-1999
			NO 880666 A ,B,	18-08-1988
			NZ 223475 A	29-05-1989
			OA 8808 A	31-03-1989
			PH 25960 A	13-01-1992
			PL 270677 A1	08-12-1988
			PT 86726 A ,B	01-03-1988
			SI 8810231 A8	31-08-1996
			YU 23188 A1	31-08-1989
			ZA 8800933 A	09-08-1988
WO 2004013147	A	12-02-2004	WO 2004013147 A1	12-02-2004
			US 2004024011 A1	05-02-2004
			US 2004024012 A1	05-02-2004
US 6509348	B1	21-01-2003	US 2003109543 A1	12-06-2003
EP 1161956	A	12-12-2001	AU 3192700 A	04-10-2000
			CA 2367373 A1	21-09-2000
			EP 1161956 A1	12-12-2001
			NO 20014490 A	14-11-2001
			CN 1343128 T	03-04-2002
			WO 0054811 A1	21-09-2000
			JP 2000327590 A	28-11-2000
US 6284277	B1	04-09-2001	FR 2740686 A1	09-05-1997
			AT 221374 T	15-08-2002
			AU 713383 B2	02-12-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6284277	B1	AU 7499096 A	29-05-1997
		BR 9611367 A	23-02-1999
		CA 2234140 A1	15-05-1997
		CN 1203527 A ,B	30-12-1998
		CZ 9801231 A3	15-07-1998
		DE 69622735 D1	05-09-2002
		DE 69622735 T2	03-04-2003
		DK 858325 T3	25-11-2002
		EE 9800123 A	15-10-1998
		EP 0858325 A1	19-08-1998
		ES 2180805 T3	16-02-2003
		WO 9717064 A1	15-05-1997
		HU 9900016 A2	28-06-1999
		IL 124214 A	28-01-2001
		JP 11507945 T	13-07-1999
		JP 3357376 B2	16-12-2002
		NO 981967 A	30-06-1998
		NZ 321616 A	29-04-1999
		PL 326451 A1	28-09-1998
		PT 858325 T	31-12-2002
		RU 2163801 C2	10-03-2001
		SI 858325 T1	28-02-2003
		SK 52598 A3	07-10-1998
		TR 9800782 T2	21-09-1998
		TW 442295 B	23-06-2001
		ZA 9609176 A	30-04-1998



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**